

Paralytischer Ileus als Erstmanifestation eines malignen VIPoms des Pankreas – Fallbeschreibung mit Literaturübersicht

KOBERSTEIN, B., EYSSELEIN, V. E., BALZER, K., MÜLLER, M. K., EBERLEIN, G., SINGER, M. V., WILLEMER, S.*, ADLER, G.* und GOEBELL, H.

Medizinische Universitätsklinik Essen und Medizinische Universitätsklinik Marburg*

Zusammenfassung

Ein 57-jähriger Patient wurde mit einem paralytischen Ileus unklarer Genese notfallmäßig stationär aufgenommen. Aufgrund der Laborkonstellation mit therapierefraktärer Hypokaliämie, Hyperkalzämie und metabolischer Azidose entstand der Verdacht auf ein VIPom. Die daraufhin eingeleitete Somatostatin-Therapie konnte die Verschiebungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes normalisieren und den paralytischen Ileus beseitigen. Es fanden sich erhöhte Plasmaspiegel für VIP und PP, sonographisch wurde ein Pankreastumor nachgewiesen. Die postoperative Aufarbeitung des Tumorgewebes bestätigte das Vorliegen eines malignen VIPoms. Klinische Symptomatik und Laborveränderungen mit und ohne Somatostatin-Therapie sowie die Immunhistochemischen Charakteristika des Tumors werden beschrieben.

Summary

(Paralytic ileus as primary manifestation of a malignant pancreatic VIPoma – Case report with review of the literature)

A 57-year old patient with a paralytic ileus of unknown origin was admitted to the intensive care unit. Because of the laboratory findings with therapierefractant hypokalemia, hypercalcemia and metabolic acidosis a VIPoma was suspected. Therapy with somatostatin resulted in correction of laboratory abnormalities and in normalization of gastrointestinal motility. Plasma concentrations of VIP and PP were elevated, ultrasonography revealed a pancreatic tumor. Postsurgical examination of the removed tumor tissue confirmed the diagnosis of a malignant VIPoma. Clinical symptoms, laboratory findings with and without somatostatin-therapy and immunohistochemical properties are described.

VIPome gehören zu den seltenen peptidsezierenden Tumoren, die von den neuroendokrinen aktiven Zellen des APUD-Systems ausgehen. Sie produzieren hauptsächlich das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP), das für die klinische Symptomatik mit wässrigen Durchfällen, Hypokaliämie und Achlorhydrie verantwortlich ist (1–3). Außerdem wurde in letzter Zeit ein zweites Peptid (Peptid Histidin Isoleucin = PHI) gefunden, das offensichtlich vom gleichen Precursor abstammt, mit VIP zusammen sezerniert wird und vergleichbare biologische Wirkungen hat (4–6). Eine Koproduktion anderer Hormone wie z.B. Pankreatisches Polypeptid (PP), Neurotensin (NT), Somatostatin, Gastrin, Insulin, Katecholamine, Kalzitinin ist ebenfalls möglich und wurde in etwa 50% der Fälle beobachtet (7–10). VIPome sind überwiegend im Pankreas lokalisiert (83% n. 11), eine größere Anzahl findet sich auch in den sympathischen Ganglien (7). Über ein ektoptes Auftreten mit Vorkommen im Ösophagus (12), Duodenum (13), Bronchialsystem (14) und in der Niere (15) wurde ebenfalls berichtet. Nach den Erstbeschreibern wird das Krankheitsbild bei einem VIPom auch als Verner-Morrison-Syndrom bezeichnet (16), die charakteristische Klinik hat zu den Synonyma »WDHA-Syndrom« (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) und »pankreatische Cholera« geführt (17, 18).

Wir berichten über einen 57-jährigen Patienten, bei dem sich ein malignes VIPom des Pankreas durch einen paralytischen Ileus manifestiert hat.

Kasuistik

Anamnese

Der 57-jährige Patient wurde am 4.2.1987 wegen Übelkeit, Erbrechen und Stuhilverhalt auf die medizinische Intensivstation aufgenommen. Zur Vorgeschichte war wegen Somnolenz nur zu erfahren, daß einige Tage vor Aufnahme Epistaxis aufgetreten war und anschließend wässrige Durchfälle begonnen hätten. Er sei wegen zunehmender Schwäche mehrfach kollabiert. Therapieversuche mit Kohletabletten und Imodium® waren erfolglos gewesen, seit dem Vortag habe er jetzt keinen Stuhl mehr abgesetzt.

Untersuchungsbefund

Apathisch-somnolenter Patient in reduziertem und exsikkiertem AZ. Blutdruck 85/40 mm Hg, Herzfrequenz 120/min. Deutlich meteoristisch geblähtes Abdomen ohne Peritonitiszeichen, Darmgeräusche vereinzelt vorhanden. Zwerchfellhochstand beidseits. Nach Legen einer Magensonde Entleerung von ca. 1500 ml fäkalient riechendem Sekret. Übriger internistischer und rektaler sowie orientierend neurologischer Untersuchungsbefund ohne Besonderheiten.

Laborbefunde bei Aufnahme

Pathologisch verändert waren: BSG 30/90 mm. n. W., rotes Blutbild: Hämoglobin 12,2 g/dl, Leukozyten 25 000/mm³, Thrombozyten 630 000/mm³, Kalzium im Serum 11,1 mg/dl, Kalium im Serum 2,4 mval/l, Kreatinin im Serum 1,2 mg/dl, Blutgasanalyse: pH 7,4, pCO₂ 27,9 mm Hg, pO₂ 57,4 mm Hg, HCO₃ 19,8 mval/l, Be = –2,6 mval/l (kompensierte metabolische Azidose). Normalbefunde fanden sich für plasmatische Gerinnung, CPK, Transaminasen, LDH, Alpha-Amylase im Serum und Urin.

Manuskript eingegangen: 28.04.1989

In vorliegender Form angenommen: 28.05.1990

Anschrift für die Verf.: Dr. med. Brigitte Koberstein, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum, Hufelandstr. 55, D-4300 Essen 1

Röntgenuntersuchungen

Thorax: Kein pathologischer Befund.

Abdomenübersichtsaufnahme: Paralytischer Ileus mit ausgeprägter hypotoner Dilatation des gesamten Gastrointestinaltraktes (Zökumdurchmesser 13 cm, s. Abb. 1).

Die Aufnahmediagnose lautete somit: Paralytischer Ileus bei Hypokaliämie ungeklärter Genese.

Verlauf

Nach intravenöser Substitution von Flüssigkeit (12 l innerhalb von 36 Stunden) stieg der ZVD von +1 cm H₂O auf Werte zwischen 6 und 8 cm H₂O an. Die gleichzeitige Gabe von Kalium (1180 mval in 36 Stunden) bewirkte jedoch nur initial einen leichten Anstieg des Serumkaliums (von 2,4 mval/l auf 3,5 mval/l), die weitere Substitution mit 20 mval KCl/h zeigte dann keinen meßbaren Erfolg mehr (s. Abb. 2). Trotz des bereits



Abb. 1: Abdomenübersichtsaufnahme (4.2.1987): Ausgeprägte hypotone Dilatation des Dün- und Dickdarmes

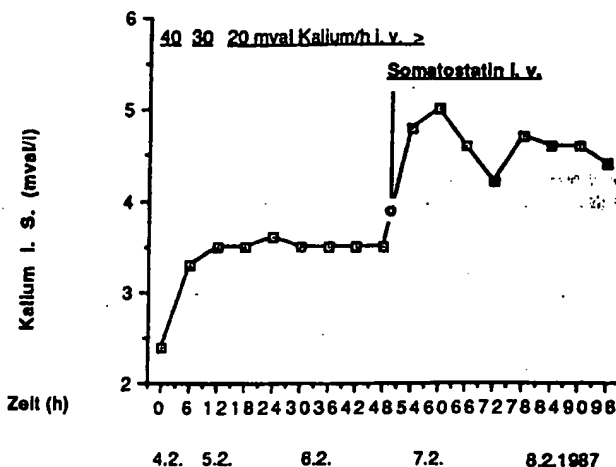


Abb. 2: Serumkaliumspiegel vor und während Therapie mit Somatostatin (250 µg Bolus, 250 µg/h i.v.)

grenzwertig normalen Kaliumwertes fand sich bei der Röntgenkontrolluntersuchung des Abdomens nach 12 Stunden ein nahezu unverändertes Bild. Mittels einer Propylidondopassage wurde ein mechanisches Hindernis in Dün- und Dickdarm ausgeschlossen. Eine Koloskopie erbrachte keinen richtungsweisenden Befund. Der Versuch der endoskopischen Dekompression war erfolglos, 24 Stunden nach der stationären Aufnahme bestand das klinische Bild des paralytischen Ileus unverändert weiter. Das Abdomensonogramm war, auch bei mehrfachen Versuchen, wegen starker Darmgasüberlagerung nicht beurteilbar.

Bei den Verlaufskontrollen der Laborwerte fiel jedoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Anstieg des Kreatinins im Serum auf 2,3 mg/dl sowie eine progrediente metabolische Azidose (pH 7,3, pCO₂ 26,6 mm Hg, pO₂ 77 mm Hg, HCO₃ 13,1 mval/l, BE = -11,5 mval/l) auf.

Wegen der Nichtsubstituierbarkeit des Kaliums entstand, in Kombination mit der langsam zunehmenden metabolischen Azidose, der Verdacht auf eine anhaltende Sekretion von Kalium und Bikarbonat im Gastrointestinaltrakt, da sich die durch Erbrechen und Diarrhoe verursachten Verluste hätten normalisieren lassen müssen. Dieser Verdacht erhärtete sich weiter, nachdem die Kaliumausscheidung im Urin einen niedrigen Wert ergeben hatte, der pH-Wert im Urin sauer (pH 5), der im abgesaugten Stuhl jedoch alkalisch (pH 9) war.

Im Hinblick auf diese Hypothese wurde, da sich für andere mögliche Ursachen einer sekretorischen Diarrhoe wie z.B. Cholera, Kollagenosen oder intestinale Lymphome, kein sicherer Anhalt ergeben hatte, auch ein Tumor mit sekretionssteigernder Wirkung, speziell ein VIPom, in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen. Wegen des auch nach 48 Stunden unveränderten klinischen Bildes entschlossen wir uns deshalb, im Hinblick auf den bekannten hemmenden Effekt des Somatostatins auf die klinische Symptomatik von APUDomen, einen Therapieversuch mit Somatostatin (250 µg als Bolus, anschließend 250 µg/h intravenös) zu unternehmen. Darunter normalisierten sich die Kaliumwerte, die Hyperkalzämie und die Blutbildveränderungen. Die metabolische Azidose war nach einmaligem Ersatz (100 mval Natriumbikarbonat intravenös) der vorangegangenen Verluste ebenfalls beseitigt.

Das Gesamtbefinden des Patienten besserte sich deutlich, auch der Stuhlgang setzte wieder ein und die Kontrolle der Abdomenübersichtsaufnahme zeigte jetzt normale Verhältnisse. Ein Auslaßversuch konnte das Krankheitsbild mit wäßrigen Durchfällen und Wiederauftreten von Hypokaliämie, Hyperkalzämie und metabolischer Azidose erneut hervorrufen, durch die neuerliche Gabe von Somatostatin ließen sich die Symptome schnell wieder beseitigen.

Weitere Diagnostik und Therapie

Nach der Rückbildung der Distension der Darmschlingen wurde das Pankreas sonographisch beurteilbar. Es zeigte sich jetzt ein 4,2 x 4,4 cm großer Tumor im Pankreasschwanzbereich, die Leber war unauffällig (s. Abb. 3). Im Computertomogramm des Abdomens bestätigten sich diese Befunde.

Die während des Auslaßversuches veranlaßten Untersuchungen (s. Tab. 1) ergaben deutlich erhöhte Spiegel für VIP (52–80 pM, normal < 10 pM) und PP (100–200 pM, normal < 40 pM), zusätzlich fand sich eine leichte Erhöhung des Neutrophils (32 pM, normal < 20 pM) und des karzinoembryonalen Antigens (CEA: 14,5 ng/ml, normal < 2,5 ng/ml). Die Bestimmung der Plasmaspiegel mit und ohne Somatostatin-Therapie

ergab einen Abfall des PP unter Therapie in den Normbereich, während die Werte für VIP weiterhin erhöht blieben (s. Tab. 1).

Normalwerte fanden sich für Gastrin, Serotonin, 5-Hydroxy-indolessigsäure, Parathormon, Kalzitronin, Glukagon, Somatostatin, Insulin und Katecholamine.

Nach Lokalisation des Tumors im Pankreasschwanz und der laborchemischen Bestätigung der Diagnose wurde in unserer chirurgischen Klinik eine Pankreaslinksresektion mit Entfernung der regionalen Lymphknoten, die sich intraoperativ als tumorbefallen erwiesen hatten, vorgenommen. Anhalt für Lebermetastasen bestand nicht.

Die Einzelwerte der erhöht gemessenen gastrointestinalen Hormone im Plasma- und Tumorgewebe sind in Tabelle 2 aufgelistet. Der prä- und postoperative Vergleich zeigt eine komplette Normalisierung der Werte für VIP, PP und Neurotensin nach

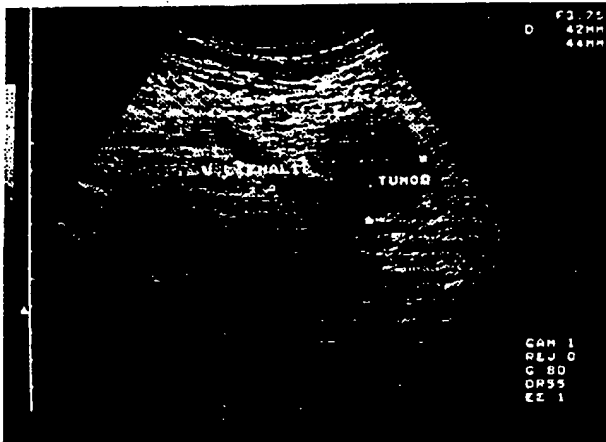


Abb. 3: Abdomensonographie: Tumor im Pankreasschwanzbereich

Tab. 1: Verhalten von VIP, PP, Ca^{2+} i.S. und Fäzes – mit und ohne Somatostatin-Therapie

Zeit	VIP (pM)	PP (pM)	Ca^{2+} (mg%)	Fäzes
10.2. (8.00)	48	22	8,6	1 x
Somatostatin ab (12.00)				
11.2. (8.00)	52	160	11,5	wäßrige
11.2. (14.00)	60	200	11,5	Diarrhoe
11.2. (18.00)	66	210		ca. 5 l/24 h
11.2. (22.00)	73	206		
12.2. (2.00)	80	190	11,7	"
12.2. (4.00)	65	120		"
12.2. (6.00)	60	100		"
12.2. (10.00)	64	120	12,6	"
12.2. (18.00)	69	210		"
12.2. (22.00)	66	170	11,1	"
13.2. (8.00)	68	175		"
Somatostatin an (7.00)				
13.2. (10.00)	64	210	10,6	
13.2. (22.00)	63	30	10,0	Diarrhoe
13.2. (24.00)	62	50		1800 ml/24 h
14.2. (2.00)	67	20	9,2	"
14.2. (6.00)	64	10		flüssiger Stuhl
14.2. (11.00)	60	15	8,5	2 x (200 ml)

Tab. 2: Konzentration von VIP, PP und Neurotensin in Plasma- und Tumorgewebe

	VIP (pM)	PP (pM)	NT (pM)
Plasma (pM)	präoperativ 80 postoperativ nicht meßbar	200 10	32 12
Tumor (pM/g Gewebe)	730	79	32 (NT 1-13) 28 (NT 1-8)

Entfernung des Tumors, auch das CEA befand sich wieder im Normbereich.

Bei der Auftrennung des Eluates aus dem Tumorgewebe mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie fanden sich neben dem Standard-VIP-Peak noch zwei weitere immunreaktive Peaks (s. Abb. 4).

Die histologische Aufarbeitung des Tumorgewebes zeigte in der konventionellen Färbung (PAS) das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors mit primär solider Wachstumsform und Ausbildung von sog. Pseudorosetten, außerdem ließ sich ein ausgeprägtes infiltratives Wachstum in das umgebende exokrine Pankreasgewebe nachweisen (s. Abb. 5). Die neurospezifische Enolase als immunzytochemischer Marker neuroendokriner Tumoren war positiv (s. Abb. 6). Die ultrastrukturelle Untersuchung des Gewebes zeigte mitochondrienreiche Tumorzellen mit kleinen elektronendichten Granula mit angedeuteter peripherer Hofbildung (s. Abb. 7). Immunzytochemisch waren positive Reaktionen des Tumorgewebes mit Antikörpern gegen VIP, PP

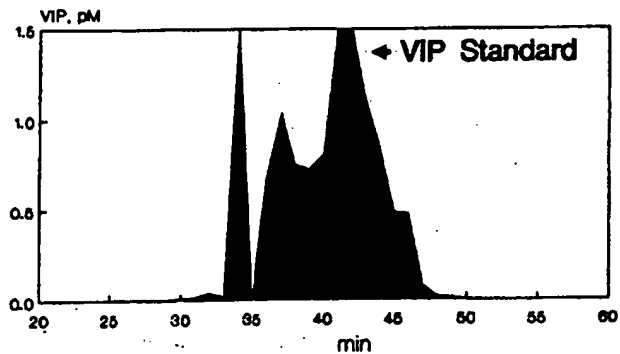


Abb. 4: VIP-HPLC-Profil (aus dem Tumorgewebe)



Abb. 5: Tumorzellverbände mit hellem Zytoplasma eines neuroendokrinen Tumors. Invasives Wachstum in das umgebende exokrine Pankreas (Pfeil). PAS x 125



Abb. 6: Neuronspezifische Enolase (NSE) als Marker neuroendokriner Tumoren mit hier deutlich positiver Immunreaktion der Tumorzellen. x 125



Abb. 8: Disseminiert verteilte Tumorzellen mit immunzytochemisch positivem Nachweis von VIP. x 250

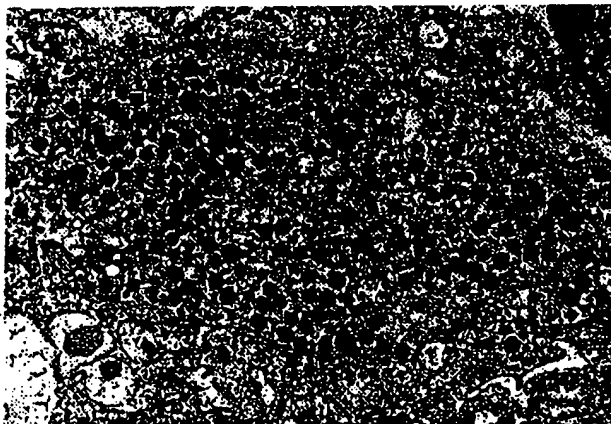


Abb. 7: Mitochondrienreiche Tumorzelle mit Darstellung kleiner elektronendichter Granula mit angedeuteter peripherer Hofbildung. Eindeutige Granulatypisierung (PP-, VIP-Zelle) nicht möglich. x 12 000

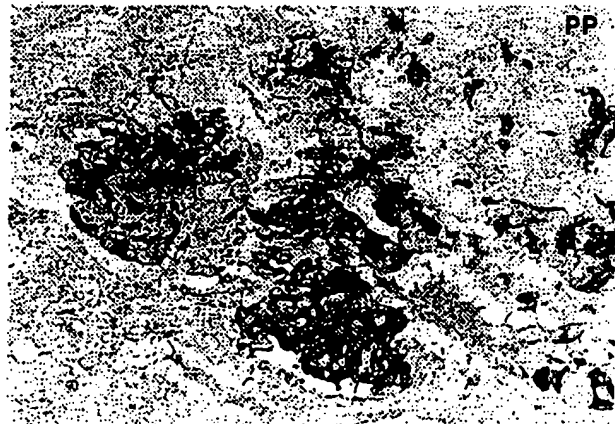


Abb. 9: Fokal betonte Ansammlung von Zellverbänden mit positiver Immunreaktivität gegenüber PP. x 125

und alpha-HCG nachweisbar. Die VIP-positiven Zellen liegen diffus im Tumorgewebe verteilt, die PP-positiven sind mehr klusterförmig angeordnet und vorwiegend perivaskulär vorhanden (s. Abb. 8 und 9). Die weiteren zytochemischen Untersuchungen auf Insulin, Glukagon, Somatostatin, Serotonin, Gastrin, Substance P, ACTH und Kalzitinin waren sämtlich negativ. Auch Neutensin, das im Plasma mittels Radioimmunoassay erhöht gefunden wurde, ließ sich im Tumorgewebe, wahrscheinlich aufgrund der geringeren Sensitivität der immunzytochemischen Bestimmung, nicht nachweisen.

Zusammenfassend handelt es sich somit um einen neuroendokrinen, mischzelligen Tumor des Pankreas mit überwiegender Produktion von VIP. Als Malignitätshinweis fanden sich makroskopisch lokoregionäre Lymphknotenmetastasen, die histologisch bestätigt wurden.

Weiterer klinischer Verlauf

Postoperativ war der Patient klinisch völlig unauffällig, insbesondere traten während der Beobachtungszeit von jetzt über 2 Jahren keine Durchfälle mehr auf. Die Laboruntersuchungen im Verlauf ergaben Normalwerte für VIP, PP, Neutensin und CEA.

Diskussion

VIP ist ein ubiquitär vorkommendes, hauptsächlich im ZNS und Gastrointestinaltrakt lokalisiertes Neuropeptid mit einer Vielzahl biologischer Wirkungen (s. Tab. 3). Bei der pathologisch erhöhten Sekretion eines VIP-produzierenden Tumors steht die das klinische Bild bestimmende Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt ganz im Vordergrund (s. Tab. 4).

Die durch VIP ausgelöste Stimulierung der Adenylcyclase an der Darmmukosa führt zur Erhöhung des intrazellulären c-AMP mit konsekutiver aktiver Sekretion von Elektrolyten, Bikarbonat und Wasser im Bereich des Dünndarms, zusätzlich findet wahrscheinlich auch eine Hemmung der Rückresorption dieser Substanzen statt. So entstehen die für das Krankheitsbild charakteristischen wäßrigen Durchfälle, die chronisch oder rezidivierend auftreten können (11). Die bei den Elektrolyststörungen im Vordergrund stehende Hypokaliämie läßt sich auf die zusätzliche aktive Sekretion von Kalium im Kolon zurückführen, während die übrigen Elektrolyte und zumindest ein Teil des Wassers dort rückresorbiert werden. Die metabolische Azidose beruht ebenfalls auf dem intestinalen Bikarbonatverlust (19–23).

Klinisch kommt es aufgrund der Flüssigkeitsverluste durch die Diarrhoen, die bis über 6 l/d betragen können, zu den Zeichen der Dehydratation bis hin zum hypovolämischen Schock. Auch

Tab. 3: Biologische Wirkungen von VIP (nach 29, 46)

1. Verdauungstrakt:	Erhöhung der Speicheldrüsendurchblutung
Ösophagus	Relaxation des unteren Ösophagussphinkter
Magen	Relaxation der Fundusmuskulatur Hemmung der Magensäure- und Pepsinsekretion
Pankreas/Leber	Stimulation der Wasser- und Bikarbonatsekretion
Gallenblase	Erhöhung des Galleflusses Relaxation der glatten Muskulatur Hemmung der Cholezystokinin/Pankreozymin-Wirkung
Dünn-/Dickdarm	Hemmung der Absorption Stimulation der Sekretion von Wasser- und Elektrolyten Stimulation der Adenylcyclase Relaxation der glatten Kolonmuskulatur
2. Kardiovaskuläres System:	Vasodilatation Hypotonie Positive Inotrope (mäßiggradig)
3. Respirationstrakt:	Bronchodilatation Pulmonale Vasodilatation Erhöhung der Ventilation Stimulation der Adenylcyclase
4. Stoffwechsel:	Stimulation der Glykogenolyse, Lipolyse und Adenylcyclase (in Leber, Pankreas und Fettzellen) Hyperglykämie
5. Endokrine Funktionen:	
Pankreas	Freisetzung von Insulin, Glukagon, pankreatischem Polypeptid und Somatostatin
Hypophyse/Hypothalamus	Stimulation der Freisetzung von Prolaktin, GH und LH Hemmung der Freisetzung von Somatostatin
Nebenniere/Niere	ACTH-ähnliche Wirkung Stimulation der Reninfreisetzung
6. Knochen:	Erhöhung der Resorption
7. Zentralnervensystem:	Stimulation der kortikalen und spinalen Neurone Hyperthermie Regionale Stimulation der Adenylcyclase
8. Immunsystem:	Hemmung der mitogen-induzierten Transformation von T-Lymphozyten Stimulation der Immunglobulinsynthese Hemmung der Histaminfreisetzung aus den Mastzellen Hemmung der Plättchenaggregation und Sekretion

Tab. 4: Klinik des WDHA-Syndroms (n. 24–26, 28)

I. Obligat:	
1. Klinische Symptome:	– wäßrige Diarrhoen – Hypovolämie
2. Klinisch-chemische Parameter:	– Hypokaliämie – Azidose
II. Fakultativ:	
1. Klinische Symptome:	– abdominelle Koliken – Myopathie – Nephropathie – psychotische Zustände – Cholelithiasis – Hautveränderungen (Flush) – Hypersekretion der Tränendrüsen
2. Klinisch-chemische Parameter:	– A-/Hypochlorhydrie – Hyperkalzämie – Hypomagnesiämie – pathologische Glukosetoleranz

die zu beobachtende Niereninsuffizienz ist auf die Hypovolämie zurückzuführen. Die Hypokaliämie kann eine Muskelschwäche bis hin zur Paralyse auslösen. Eine Flush-Symptomatik, die wahrscheinlich durch die vasodilatatorischen Eigenschaften des VIP verursacht wird, ist in etwa 20% der Fälle zu beobachten, psychotische Zustände wurden ebenfalls beschrieben (24–27). Abdominelle Beschwerden sind nicht immer vorhanden, es können jedoch kolikartige Bauchschmerzen auftreten (63% n. 11).

Die bei den Laboruntersuchungen häufig festzustellende Hyperkalzämie (um 60%) wird vermutlich durch eine VIP-induzierte erhöhte Knochenresorption verursacht. Die in ca. 50% d. F. auftretende Hyperglykämie ist auf eine gesteigerte hepatische Glykogenolyse zurückzuführen. Die oft als charakteristisch beschriebene zusätzliche Hypochlorhydrie (eine vollständige Achlorhydrie besteht sehr selten) ist ebenfalls nicht regelmäßig vorhanden (24, 28–30).

Die Erstmanifestation eines VIPoms durch einen paralytischen Ileus nach einer nur wenige Tage anhaltenden Durchfallepisode ist ungewöhnlich und unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben. Es ist anzunehmen, daß es infolge eines foudroyanten Verlaufes zu so ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen kam, daß das Bild der »intestinalen Pseudoobstruktion unklarer Genese«, die zunächst kaum therapierbar erschien, entstehen konnte. Diagnostisch ergaben sich Schwierigkeiten durch die massive Gasüberlagerung des Oberbauches, so daß der Pankreastumor auch bei mehreren sonographischen Untersuchungen nicht erkennbar war. Erst der Verlauf mit den diskrepanten Ergebnissen der Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution und der progredienten metabolischen Azidose ließ an einen persistierenden aktiven Sekretionsmechanismus im Bereich des Gastrointestinaltraktes denken. Der versuchsweise Einsatz von Somatostatin, einem Tetradekapeptid, dessen hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Hormonen bzw. Peptiden aus APUDomen gut bekannt und belegt ist (1, 31), lag daraufhin nahe.

Auf der anderen Seite bestand seit 48 Stunden ein therapeutisch bisher nicht zu beeinflussender paralytischer Ileus, und

von Somatostatin ist bekannt, daß es die Dünndarmtransitzeit verlängern kann (32, 33).

Der erfolgreiche Einsatz von Somatostatin bei unserem Patienten in dieser Situation läßt vermuten, daß der entscheidende Faktor für die Normalisierung der Darmtätigkeit die Hemmung der intestinalen Sekretion darstellte und die Wirkungen auf die Motilität vernachlässigt werden könnten. Der Therapieerfolg erhärtete die Verdachtsdiagnose, die zusätzlich durch einen Somatostatin-Auslaßversuch verifiziert werden konnte. Die in dieser Phase vorgenommene Bestimmung der gastrointestinalen Hormone ergab neben der erwarteten Erhöhung von VIP zusätzlich auch eine von PP und NT. Nach Rückbildung des Meteorismus ließ sich der vermutete Tumor sonographisch im Pankreasschwanzbereich nachweisen.

Unter der Somatostatin-Therapie zeigte sich ein unterschiedliches Verhalten der erhöhten gastrointestinalen Hormone. Während die Werte von PP in den Normbereich zurückkehrten und somit eine Hemmung der Freisetzung aus dem Tumor anzunehmen ist, blieben die Werte für VIP trotz deutlicher Besserung der klinischen Symptomatik und Beseitigung der Hyperkalzämie erhöht (s. Tab. 1, Kalium wurde, entsprechend den Verlusten nach Absetzen des Somatostatins, substituiert und ist daher nicht mitaufgeführt). Das Verhalten der VIP-Spiegel unter Somatostatin-Therapie wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Zum einen wurde eine deutliche Verminderung der erhöhten Spiegel beobachtet (31, 34), zum anderen wurde, wie im vorliegenden Fall, festgestellt, daß trotz Verschwinden der klinischen Symptome unter Somatostatin-Therapie weiterhin erhöhte VIP-Spiegel nachweisbar waren (35–37). In einem Fall wurde sogar bei klinischer Beschwerdefreiheit unter Somatostatintherapie ein Anstieg des VIP im Serum beobachtet (38). Diskutiert wurden eine direkt hemmende Wirkung des Somatostatins auf die intestinale Sekretion oder eine Interferenz mit VIP an der Mukozelle (35, 36). Außerdem wurde, nachdem das gleichzeitige Vorliegen mehrerer molekularer Formen bekannt wurde, erwogen, es könne sich bei den erhöht gemessenen Spiegeln um den Nachweis biologisch inaktiver Formen handeln (39, 40).

Da sich im vorliegenden Falle bei der Untersuchung des Tumorgewebes nach Auftrennung des Hormons über Hochdruckflüssigkeitschromatographie ebenfalls das Vorliegen mehrerer VIP-Formen nachweisen ließ, wäre durchaus denkbar, daß durch die Gabe von Somatostatin, ähnlich wie bei PP, die Sekretion der biologisch aktiven Hormonform unterdrückt wird. Inwieweit die oben diskutierten Mechanismen zusätzlich oder allein ausschlaggebend sind, muß offen bleiben.

Anhang

Methoden

Die Bestimmung des VIP im Plasma wurde mittels eines Kit der Fa. IBL (Hamburg) vorgenommen. Einzelheiten der Bestimmung von Gastrin, Neurotensin, PP, Somatostatin und Glukagon im Plasma wurden bereits anderweitig detailliert beschrieben (41–44).

Ein Teil des OP-Präparates wurde für 5 Minuten mit 10 Volumenteilen Wasser gekocht und der Extrakt anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA, Endkonzentration 2%) angesäuert. Die Molekularformen von VIP wurden mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) aufgetrennt und radioimmunologisch im Eluat gemessen. VIP wurde dabei mittels eines

linearen Gradienten von 0,1% TFA/100% Acetonitril (0,25% Acetonitril/min) eluiert.

Der restliche Anteil des OP-Präparates wurde histologisch (licht- und elektronenmikroskopisch) sowie histo- und immunzytochemisch untersucht. Es wurde die klassische PAS-Färbung durchgeführt. Mittels der ABC-Methode (Beschreibung s. 45) wurde das Gewebe immunzytochemisch auf das Vorhandensein von VIP, PP, Neurotensin, Somatostatin, Gastrin, Glukagon, Insulin, Substanz P, ACTH, Kalzitinin, Serotonin und alpha-HCG untersucht sowie der Nachweis der neuronspezifischen Enolase vorgenommen.

Addendum: Wir danken Frau Dorothee Bonorden und Frau Roswitha Naumann für die hervorragende technische Arbeit bei den licht- bzw. elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Literatur

- Müller MK, Singer MV, Hotz J. Gastrointestinale hormonproduzierende Tumoren und ihre Therapiemöglichkeiten mit Somatostatin. *Med Welt* 1986; 37: 1181–7
- Modlin JM, Bloom RS, Mitchell S. Experimental evidence for vasoactive intestinal peptide as the cause of the watery diarrhea syndrome. *Gastroenterology* 1978; 75: 1051–4
- Welbourn RB, Wood SM, Polak JM, Bloom SR. Pancreatic endocrine tumours. In: Bloom SR, Polak JM, eds. *Gut hormones*; 2nd ed. Edinburgh – London, Ch. Livingstone, 1981: 547–54
- Bloom SR, Delamarier J, Kawashima E, Christofides ND, Buell G, Polak JM. Diarrhoea in VIPoma patients associated with cosecretion of a second active peptide (Peptide Histidine Isoleucine) explained by single coding gene. *Lancet* 1983; ii: 1183–5
- Anagnostides AA, Christofides ND, Tatemoto K, Bloom SR. Peptide histidine isoleucine: a secretagogue in human jejunum. *Gut* 1984; 25: 381–5
- Yiangou Y, Williams SJ, Bishop AE, Polak JM, Bloom SR. Peptide histidine-methionine immunoreactivity in plasma and tissue from patients with vasoactive intestinal peptide-secreting tumours and watery diarrhea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 131
- Viale G, Dell'orto P, Moro E, Cozzaglio L, Coggi G. Vasoactive intestinal polypeptide – somatostatin – and calcitonin – producing adrenal pheochromocytoma associated with the watery diarrhea (WDHA) syndrome. *Cancer* 1985; 55: 1099–106
- Bloom SR, Lee YC, Lacroix JM, Abbas A, Sondag D, Baumann R, Weill JP. Two patients with pancreatic apudomas secreting neurotensin and VIP. *Gut* 1983; 24: 448–52
- Long RG, Bryant MG, Yuille PM, Polak JM, Bloom SR. Mixed pancreatic apudoma with symptoms of excess vasoactive intestinal polypeptide and insulin: improvement of diarrhoea with metoclopramide. *Gut* 1981; 22: 505–11
- Shulkes A, Boden R, Cook J, Gallagher N, Furness JB. Characterization of a pancreatic tumor containing vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin and pancreatic polypeptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 41–8
- Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR. Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (VIPomas). *Br Med J* 1981; 282: 1767–71
- Watson KJR, Shulkes S, Smallwood RA, Douglas MC, Hurley R, Kalnins R, Moran L. Watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome and carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 1985; 88: 798–803
- Swanson PE, Dykowski D, Wick MR, Snover DC. Primary duodenal small-cell neuroendocrine carcinoma with production of vasoactive intestinal polypeptide. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 317–20
- Said SI, Faloona GR. Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in watery diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic and other tumors. *New Engl J Med* 1975; 293: 155–60
- Hamilton I, Reis L, Bilimoria S, Long RG. A renal VIPoma. *Br Med J* 1980; 281: 1323–4
- Verner JV, Morrison BA. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *American J Med* 1958; 25: 374–80
- Marks IN, Bank S, Louw JH. Islet cell tumor of the pancreas with reversible diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology* 1967; 52: 695–708
- Matsumoto KK, Peter JB, Schulze RG, Hakim AA, Franck PT. Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterology* 1966; 50: 231–42
- Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Effect of vasoactive intestinal polypeptide on active and passive transport in the human jejunum. *J Clin Invest* 1981; 61: 1687–94

- 20 Kreis GJ, Barkley RM, Read WN, Fordtran JS. Intestinal secretion induced by vasoactive intestinal polypeptide. *J Clin Invest* 1978; 61: 1337-45
- 21 Schwartz CJ, Kimberg DV, Sheerin HE, Field M, Said SI. Vasoactive intestinal peptide stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosa. *J Clin Invest* 1974; 54: 536-44
- 22 Kane MG, O'Dorsio TM, Krejs GJ. Production of secretory diarrhea by intravenous infusion of vasoactive intestinal polypeptide. *N Engl J Med* 1983; 309: 1482-5
- 23 Rambaud JC, Modigliani R, Matuchensky C, Bloom SR, Said S, Pessayre D, Bernier JJ. Pancreatic cholera-studies on tumoral secretions and pathophysiology of diarrhea. *Gastroenterology* 1975; 69: 110-22
- 24 Arnold R. Endokrine gastrointestinale Tumoren. In: Gugler R, Holtermüller KH, Hrsg. *Praktische Therapie in der Gastroenterologie*; Stuttgart, Thieme, 1986: 300-11
- 25 Fried M, Gyr K. Diagnostik der Vipome. *Dtsch med Wschr* 1986; 111: 1766-8
- 26 Creutzfeldt W, Arnold R. Endokrine Tumoren des Pankreas. *Internist* 1979; 20: 382-91
- 27 Yamada T. Secretory tumors of the pancreas. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*; Philadelphia, WB Saunders 1983: 1532-4
- 28 Krejs GJ. VIPoma Syndrome. *Am J Med* 1987; 82 (5b): 37-47
- 29 Said SI. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP): Current status. *Peptides* 1984; 5: 143-50
- 30 Walsh JH. Gastrointestinal peptide hormones. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*; Philadelphia, WB Saunders 1983: 82-83
- 31 Ruskone A, Rene E, Chayvialle JA, Bonin N, Pignal F, Kremer M, Bonfils S, Rambaud JE. Effect of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 459-66
- 32 Krejs GJ. Physiological role of somatostatin in the digestive tract: gastric acid secretion, intestinal absorption and motility. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21, Suppl 119: 47-53
- 33 Dueno MI, Bai JC, Santangelo WC, Krejs GJ. Effect of somatostatin analog on water and electrolyte transport and transit time in human small bowel. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1092-6
- 34 Clementis D, Webb J, Heath D, McMaster P, Elias E. SMS 201-995 and endocrine tumours. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21, Suppl 119: 251-5
- 35 Edwards CA, Cann PA, Read NW, Hodsworth CD. The effect of somatostatin analogue SMS 201-995 on fluid and electrolyte transport in a patient with secretory diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21, Suppl 119: 259-61
- 36 Maton PN, O'Dorsio TM, Howe BA, McArthur KE, Howard JM, Cherner JA, Macarthey TB, Collen MJ, Gardner JD, Jensen RT. Effect of a long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) in a patient with pancreatic cholera. *New Engl J Med* 1985; 312: 17-21
- 37 Anderson JV, Bloom SR. Neuroendocrine tumours of the gut: Long-term therapy with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21, Suppl 119: 115-28
- 38 Brabant G, Müller MJ, Rotsch M, Havemann K, Schmidt FW, Hesch RD. Treatment of carcinoid syndrome and VIPoma with a long-acting somatostatin-analogue (SMS 201-995). *Scand J Gastroenterol* 1986; 21, Suppl 119: 177-80
- 39 Yamaguchi K, Abe K, Miyakawa S, Ohnami S, Sakagami M, Yanaiharu N. The presence of macromolecular vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in VIP-producing tumors. *Gastroenterology* 1980; 79: 687-94
- 40 Wood SM, Kraenzlin ME, Adrian TE, Bloom RS. Treatment of patients with pancreatic endocrine tumours using a new long-acting somatostatin analogue symptomatic and peptide responses. *Gut* 1985; 26: 438-44
- 41 Eysselein VE, Singer MV, Wentz H, Goebell H. Action of ethanol on gastrin release in the dog. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 12-8
- 42 Mogard MH, Reeve JR, Shively JE, Ben-Avram CM, Eysselein VE, Walsh JH. Isolation and characterization of a neurotensin-like decapeptide from a canine upper small intestinal extract. *Regulatory Peptides* 1986; 14: 313-21
- 43 Singer MV, Eysselein V, Goebell H. Pancreatic polypeptide response to ethanol in humans and dogs. *Regulatory Peptides* 1983; 6: 13-23
- 44 Müller MK, Bergmann K, Degenhardt H, Klöppel G, Löhr M, Coone HJ, Goebell H. Differential sensitivity of rat exocrine and endocrine pancreas to cyclosporine. *Transplantation* 1988; 45: 698-700
- 45 Guesdon JL, Tirmyck T, Avrameas S. The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. *J Histochem Cytochem* 1979; 27: 1131-9
- 46 Said SI. Vasoactive intestinal peptide. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 191-200

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.